

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

10/089, 278

3

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 158-6 PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/DE00/03444	International filing date (day/month/year) 27 September 2000 (27.09.00)	Priority date (day/month/year) 27 September 1999 (27.09.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C12N 15/00		
Applicant BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND letztvertreten durch DEN KOMMISSARISCHEN LEITER DES PAUL-EHRLICH-INSTITUTS PROF. DR. JOHANNES LÖWER		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet.

☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☒ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☐ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☒ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 19 April 2001 (19.04.01)	Date of completion of this report 21 December 2001 (21.12.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/DE00/03444

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.):

☒ the international application as originally filed.

☐ the description, pages 1-13, as originally filed,
pages _____, filed with the demand,
pages _____, filed with the letter of _____,
pages _____, filed with the letter of _____.

☐ the claims, Nos. 1-10, as originally filed,
Nos. _____, as amended under Article 19,
Nos. _____, filed with the demand,
Nos. _____, filed with the letter of _____,
Nos. _____, filed with the letter of _____.

☐ the drawings, sheets/fig 1/5-5/5, as originally filed,
sheets/fig _____, filed with the demand,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

☐ the description, pages _____
☐ the claims, Nos. _____
☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/DE 00/03444

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: II. 3.

The contents of the priority document and of the present application were compared:
the right of priority appears to be valid for the content of all of the claims. Thus
document D6 does not belong to the prior art for the present application.

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III. 1.

The International Searching Authority has determined that this international application contains several groups of inventions:

1. Claims 1-10 (partial)

Cell targeting vector containing a DNA sequence that codes for a single-chain antibody fragment, characterized in that this fragment has an amino acid sequence according to SEQ ID NO: 1.

2. Claims 1-10 (partial)

As invention 1 but based on SEQ ID NO: 2.

3. Claims 1-10 (partial)

As invention 1 but based on SEQ ID NO: 3.

4. Claims 1-10 (partial)

As invention 1 but based on SEQ ID NO: 4.

5. Claims 1-10 (partial)

As invention 1 but based on SEQ ID NO: 5.

Since the applicant has decided not to pay any further searching fees, only the first invention was searched (PCT Article 17(3)(a)). Consequently, only the subject matter of the first invention was examined, as well (PCT Article 66(1)(e)).

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims		YES
	Claims	1-10	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-10	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-8	YES
	Claims	8-10: no opinion	NO

2. Citations and explanations

Cited Documents

This report considers the following search report citations (D); the numbering will be retained throughout the proceedings:

D1: DE-A-197 52 854 (BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND) 1 July 1999 (1999-07-01), mentioned in the application

D2: WO-A-96/36360 (UNIV MINNESOTA) 21 November 1996 (1996-11-21)

D3: WO-A-98/51787 (EMERY STEPHEN CHARLES; ZENECA LTD (GB); BLAKEY DAVID CHARLES (GB)) 19 November 1998 (1998-11-19)

D6: ENGELSTAEDTER MARTIN ET AL.: 'Targeting human T cells by retroviral vectors displaying antibody domains selected from a phage display library.' HUMAN GENE THERAPY, Vol. 11, No. 2, 20 January 2000, pages 293-303, ISSN: 1043-0342

1. The claims relate to a cell targeting vector containing a DNA sequence that codes for a single-chain antibody fragment with an amino acid sequence according to Figure 1.

D1 describes the preparation of retroviral cell-specific vectors and their uses for transferring genes.

In order to prepare the retroviral vector, 150 different scFv-cDNA fragments were cloned into the expression construct pTC53 via an SfiI/NotI interface 3' of the SNV-env leader sequence (page 6, lines 12-68). The cell specificity of constructs generated in this way was then tested. Six cell-specific expression constructs were

identified, including 7A5 (page 7, lines 9-32). These constructs can then be used for gene therapy, vaccinations or diagnostics, as well as for the preparation of pharmaceuticals for treating various illnesses, such as the HIV-1 infection (page 3, lines 40-60, claims).

Since the retroviral vector 7A5 described in D1 is characterized by the same technical features (same vector pTC53, same scFv sequence) as the claimed vectors, the subject matter of Claims 1-10 is not novel (PCT Article 33(1) and 33(2)).

2. A number of other documents describe the use of vectors that express single-chain scFv antibody fragments.

The scFv polypeptide with sequence ID No. 26, which is described in D2, is 72.13% identical to sequence ID No. 1 of the application and recognizes the CD19 antigen of B cells.

D3 also describes the use of scFv in order to determine the cell specificity of vectors that can introduce a heterologous gene into the target cell in this way (Examples 14-17). The scFv polypeptide that is used is 64.49% identical to sequence ID No. 1.

Even if the use of scFv for cell-specific targeting is described in these documents, none of the vectors includes an scFv polypeptide that is identical to sequence ID No. 1 of the application.

3. Claims 8-10 relate to a subject matter that, in the opinion of the examining authority, falls within the scope of PCT Rule 67.1(iv). Therefore, no expert opinion will be established on the industrial applicability of the subject matter of these claims (PCT Article 34(4)(a)(i)).

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

REC'D 28 DEC 2001

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 158-6 PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/DE00/03444	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 27/09/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 27/09/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C12N15/00		
Anmelder BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND LETZTVERTRETEN DURCH DE		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 7 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

 Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☒ Priorität
- III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 19/04/2001	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 21.12.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Trommsdorff, M Tel. Nr. +49 89 2399 7361 

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):
Beschreibung, Seiten:

1-13 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-10 ursprüngliche Fassung

Zeichnungen, Blätter:

1/5-5/5 ursprüngliche Fassung

Sequenzprotokoll in der Beschreibung, Seiten:

1-11, in der ursprünglich eingereichten Fassung.

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☒ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☒ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☒ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☒ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen

Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- | | |
|--|---------|
| <input type="checkbox"/> Beschreibung, | Seiten: |
| <input type="checkbox"/> Ansprüche, | Nr.: |
| <input type="checkbox"/> Zeichnungen, | Blatt: |

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

II. Priorität

1. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung der beanspruchten Priorität erstellt worden, da folgende angeforderte Unterlagen nicht innerhalb der vorgeschriebenen Frist eingereicht wurden:

- ☐ Abschrift der früheren Anmeldung, deren Priorität beansprucht worden ist.
- ☐ Übersetzung der früheren Anmeldung, deren Priorität beansprucht worden ist.

2. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung der beanspruchten Priorität erstellt worden, da sich der Prioritätsanspruch als ungültig herausgestellt hat.

Für die Zwecke dieses Berichts gilt daher das obengenannte internationale Anmeldedatum als das maßgebliche Datum.

3. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:
siehe Beiblatt

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

☐ die gesamte internationale Anmeldung.

☒ Ansprüche Nr. 1-10(partially).

Begründung:

- ☐ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht

**INTERNATIONALE VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen **PCT/DE00/03444**

(genaue Angaben):

- ☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (genaue Angaben):
 - ☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
 - ☒ Für die obengenannten Ansprüche Nr. 1-10 (partially) wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.
2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:
- ☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.
 - ☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	
	Nein: Ansprüche	1-10
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	
	Nein: Ansprüche	1-10
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-8
	Nein: Ansprüche	8-10: no opinion

2. Unterlagen und Erklärungen
siehe Beiblatt

1. Zitiertes Dokument

In diesem Bescheid werden folgende, im Recherchenbericht zitierte Dokumente (D) genannt; die Numerierung wird auch im weiteren Verfahren beibehalten:

- D1: DE 197 52 854 A (BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND LET) 1. Juli 1999 (1999-07-01) in der Anmeldung erwähnt
- D2: WO 96 36360 A (UNIV MINNESOTA) 21. November 1996 (1996-11-21)
- D3: WO 98 51787 A (EMERY STEPHEN CHARLES ; ZENECA LTD (GB); BLAKEY DAVID CHARLES (GB)) 19. November 1998 (1998-11-19)
- D6: ENGELSTAEDTER MARTIN ET AL: 'Targeting human T cells by retroviral vectors displaying antibody domains selected from a phage display library.' HUMAN GENE THERAPY, Bd.11, Nr.2, 20. January 2000, S. 293-303, ISSN: 1043-0342

**2. Zu Punkt II
Priorität**

- 2.1. Die Inhalte des Prioritätsdokuments und der vorliegenden Anmeldung wurden verglichen: das Prioritätsrecht scheint für den Inhalt aller Ansprüche gültig zu sein. Somit gehört Dokument D6 nicht zum Stand der Technik für die vorliegende Anmeldung.

**3. Zu Punkt III
Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit**

- 3.1. Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Gruppen von Erfindungen enthält:
 - 1. Ansprüche 1-10 (teilweise)
Zelltargeting-Vektor enthaltend eine DNA Sequenz die für ein einkettiges Antikörperfragment kodiert, dadurch gekennzeichnet, daß dieses Fragment eine Aminosäuresequenz gemäß Seq. Id. No 1 hat.
 - 2. Ansprüche 1-10 (teilweise), wie Erfindung 1 aber auf Seq. Id. No. 2 bezogen

3. Ansprüche 1-10 (teilweise), wie Erfindung 1 aber auf Seq. Id. No. 3 bezogen
4. Ansprüche 1-10 (teilweise), wie Erfindung 1 aber auf Seq. Id. No. 4 bezogen
5. Ansprüche 1-10 (teilweise), wie Erfindung 1 aber auf Seq. Id. No. 5 bezogen

Da der Anmelder entschieden hat keine weiteren Recherchegebühren zu bezahlen, wurde nur die erste Erfindung recherchiert (Art. 17(3)(a). Demzufolge, wurde auch nur der Gegenstand der ersten Erfindung geprüft (Art. 66(1)(e) PCT).

4. **Zu Punkt V**
Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

- 4.1. Die Ansprüche betreffen ein Zelltargeting-Vektor der eine DNA Sequenz enthält, die für ein einkettiges Antikörperfragment mit einer Aminosäuresequenz gemäß der Figur 1 kodiert.

D1 beschreibt die Herstellung retroviraler zellspezifischer Vektoren und deren Verwendung zur Genübertragung.

Zur Herstellung des retroviralen Vektors wurden 150 verschiedene scFv-cDNA Fragmente in das Expressionskonstrukt pTC53 über eine SfiI/NotI Schnittstelle 3' der SNV-env Leader Sequenz kloniert (S.6, Zeilen 12-68). Die so generierten Konstrukte wurden dann auf ihre Zellspezifität getestet. Es wurden 6 Expressionskonstrukte identifiziert, die zellspezifisch sind, unter anderem 7A5 (S. 7, Zeilen 9-32). Diese Konstrukte können dann zur Gentherapie, Impftherapie oder Diagnostik verwendet werden, sowie zur Herstellung von Arzneimittel zur Therapie von verschiedenen Erkrankungen, wie z.B. HIV-1 Infektion (S.3, Zeilen 40-60, Ansprüche).

Da der in D1 beschriebene retrovirale Vektor 7A5 durch die gleichen technischen Merkmale gekennzeichnet ist (gleicher Vektor pTC53, gleiche scFV Sequenz) wie die beanspruchten Vektoren, ist der Gegenstand der Ansprüche 1-10 nicht neu (Art. 33(1) und (2) PCT).

- 4.2. Mehrere andere Dokumente beschreiben die Verwendung von Vektoren, die einkettige scFv Antikörperfragmente exprimieren.
Das in D2 beschriebene scFv Polypeptid mit der Sequenz ID No 26 ist 72.13% identisch mit der Sequenz ID No 1 der Anmeldung und erkennt das CD19 Antigen von B Zellen.
D3 beschreibt auch die Verwendung von scFv um die Zellspezifität von Vektoren zu bestimmen, die so ein heterologes Gen in die Zielzelle einbringen können (Beispiele 14-17). Das verwendete scFv Polypeptid ist 64.49% identisch mit der Sequenz ID No.1.
Auch wenn in diesen Dokumenten die Verwendung von scFv für zellspezifisches Targeting beschrieben ist, enthält keiner der Vektoren ein scFv Polypeptid das mit der Sequenz ID No 1 der Anmeldung identisch ist.
- 4.3. Die Ansprüche 8-10 beziehen sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieser Ansprüche kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT).